



Investigation of MDA-LDL (malondialdehyde-modified low-density lipoprotein) as a prognostic marker for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-03-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小谷, 一夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2925

博士(医学) 小谷 一夫

論文題目

Investigation of MDA-LDL (malondialdehyde-modified low-density lipoprotein) as a prognostic marker for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus
(2 型糖尿病患者における冠動脈疾患の予知因子としての MDA-LDL〈マロンジアルデヒド修飾低比重リポ蛋白〉に関する研究)

論文の内容の要旨

[はじめに]

低比重リポ蛋白 (LDL) が酸化変性して生じる酸化 LDL は、血管壁に脂質を蓄積させて動脈硬化初期病変の形成と進展に密接に関わることで、動脈硬化性疾患に関与する真の悪玉として知られている。脂質過酸化により生じるマロンジアルデヒド (MDA) が LDL を変性させて生じるマロンジアルデヒド修飾 LDL (MDA-LDL) は代表的な酸化 LDL とされているため、我々は MDA-LDL を測定対象とした酵素免疫測定 (ELISA) 法を開発した。本測定系により、冠動脈疾患 (CAD) など動脈硬化性疾患では血清 MDA-LDL が高値となる多くの報告があるものの、MDA-LDL 高値が CAD 発症リスクとなる直接的証拠はまだない。そこで今回、経皮的冠動脈再建術 (PCI) 治療を行った患者と、冠動脈に 50% 以上の狭窄を認めた CAD 患者を対象とし、MDA-LDL と冠動脈イベント発症との関連についてのプロスペクティブ検討を行った。

[患者ならびに方法]

血中 MDA-LDL 測定のため、MDA-LDL に対するモノクローナル抗体 (ML25) と、抗アポ B モノクローナル抗体 (AB16) とを組み合わせ、MDA-LDL を特異的に検出するサンドイッチ ELISA 法を構築した。

経皮的冠動脈再建術 (PCI) 治療としてステント植え込み治療を行った患者 42 例 (糖尿病 (DM) 患者 20 例、非 DM 患者 22 例) を対象とし、プロスペクティブ検討を行った。PCI 治療前の血清にて、MDA-LDL および各種生化学項目の測定を行いフォローアップ前の測定とした (計 39 例)。その後 2~7 ヶ月後の冠動脈造影検査において、標的病変に 50% 以上の狭窄を認めた場合を再狭窄 (+)、認めなかった場合を再狭窄 (-) と判定し、この時点の血清にてフォローアップ後の測定を行った。

また、冠動脈造影検査にて 50% 以上の狭窄を持ち CAD と診断された患者 91 例 (DM 患者 34 例、非 DM 患者 57 例) を対象とし、血清中 MDA-LDL および生化学項目の測定を行いフォローアップ前の測定とした (計 91 例)。その後、胸痛発作、心筋梗塞、冠動脈狭窄進展など次の冠イベントが発症するまで最高 57 ヶ月フォローアップした。本研究は、千葉県循環器病センター倫理委員会の承認を得て行った。

[結果]

PCI 治療のフォローアップ前に各種血液検査パラメータを再狭窄 (+) 群と (-) 群とで比較したところ、年齢、性、血糖、血清脂質項目は 2 群間で差を認めないのに対し、MDA-LDL 値及び MDA-LDL/LDL コレステロール (LDL-C) 比は再狭窄 (+) 群で高値を示した。次に DM 有無の 2 群に分類し同様の比較を行ったところ DM (+) 群において、再狭窄 (+) 群 7 例は再狭窄 (-) 群 11 例に比べ、年齢、性、HbA1c、血糖、血清脂質項目

は差を認めないのに対し、MDA-LDL は高値を示した(再狭窄(+)群: $151 \pm 61 \text{U/L}$ vs 再狭窄(-)群: $90 \pm 26 \text{U/L}$, $p=0.010$)。また MDA-LDL/LDL-C 比も高値を示した。フォローアップ後において、MDA-LDL を含む全てのパラメータは 2 群間で差を認めなかった。なお DM(-)患者群は、フォローアップ前後ともに 2 群間で全てのパラメータに差を認めなかった。

フォローアップ前に、再狭窄(+)群と(-)群を分別する感度、特異度が良好となる MDA-LDL 値 110U/L をカットオフ値とした。全群において、再狭窄(+)群と(-)群を識別する MDA-LDL の感度 67%、特異度 70%、相対危険度 2.88、95%信頼区間 1.04~7.95 であった。同様に DM(+)患者群では、再狭窄(+)群と(-)群を識別する MDA-LDL の感度 71%、特異度 82%、相対危険度 3.93、95%信頼区間 1.03~15.0 であった。CAD 患者を対象とした 57 ヶ月間のプロスペクティブ検討において、DM(-)患者は冠動脈イベントを発症しなかった。一方 DM(+)患者 34 例のうち 11 例が冠動脈イベントを発症した。このとき MDA-LDL 値がカットオフ値 110U/L 以上と未満の 2 群について、冠動脈イベント未発症の累積頻度につき Kaplan-Meier 曲線を作成した。MDA-LDL がカットオフ値以上の群は未満の群に比べ、冠動脈イベント発症頻度が高いことが示された($p=0.032$)。

[考察]

DM 患者は非 DM 者に比べ、PCI 治療後の再狭窄の頻度が高いこと、冠動脈疾患の発症頻度が高いことが知られている。DM 患者は神経障害のために冠動脈イベントの自覚症状が少なく、無症候性心筋虚血に至り重症化する場合が多い。従って DM 患者において冠動脈疾患のリスクを把握し、早期診断、治療することは、予後改善に重要である。このような背景のもと、低侵襲検査である血清 MDA-LDL により冠動脈疾患の発症リスクを把握できることは臨床的に有用と考える。

今回の検討において、DM 患者で亢進した酸化ストレスにより LDL が酸化変性を受け、その指標である MDA-LDL 高値となった極めて酸化ストレスが増大した場合、冠動脈イベント発症頻度の増大に関連したものと考ええる。

[結論]

血清 MDA-LDL は、従来の脂質パラメータとは異なる新たな冠動脈疾患リスクファクターとして有用な検体検査であることが判明した。